

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diclofenac EG 75 mg/3 ml oplossing voor injectie
Diclofenac EG 100 mg zetpillen
Diclofenac EG Retard 75 mg tabletten met verlengde afgifte
Diclofenac EG Retard 100 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Diclofenac EG 75 mg/3 ml oplossing voor injectie

Elke ampul bevat 75 mg natriumdiclofenac.

Hulpstoffen met bekend effect: Elke ampul van 3 ml bevat 105,0 mg benzylalcohol en 600,0 mg propyleenglycol.

Diclofenac EG 100 mg zetpillen

Elke zetpil bevat 100 mg natriumdiclofenac.

Diclofenac EG Retard 75 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 75 mg natriumdiclofenac.

Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 89,25 mg sucrose.

Diclofenac EG Retard 100 mg tabletten met verlengde afgifte:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 100 mg natriumdiclofenac.

Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 119 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Diclofenac EG 75 mg/3 ml oplossing voor injectie
oplossing voor injectie

Diclofenac EG 100 mg zetpillen
zetpillen

Diclofenac EG Retard 75-100 mg tabletten met verlengde afgifte
tabletten met verlengde afgifte

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Diclofenac EG 75 mg/3 ml oplossing voor injectie, Diclofenac EG Retard 75 mg en 100 mg tabletten met verlengde afgifte en Diclofenac EG 100 mg zetpillen zijn geïndiceerd bij volwassenen voor de symptomatische of ondersteunende behandeling van:

- Inflammatoire en degeneratieve aandoeningen van het bewegingsstelsel: reumatoïde polyartritis, spondylartritis ankylopoietica, artrose, met inbegrip van spondylartrose, pijnlijke symptomen van de wervelkolom, abarticulaire inflammatoire aandoeningen
- acute jichtaanvallen

- posttraumatische en postoperatieve pijn
- ontsteking en zwelling, bv. na tandheelkundige ingreep of na orthopedische heilkunde
- gynaecologische pijnen en/of ontstekingen, bv. primaire dysmenorroe
- nier- of galkoliek (oplossing voor injectie)
- behandeling of preventie van postoperatieve pijn tijdens hospitalisatie (oplossing voor injectie, I.V.-infusie)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste werkzame dosering gedurende de kortst mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.4).

Volwassenen

Diclofenac EG Retard 75 mg en 100 mg tabletten met verlengde afgifte

Diclofenac EG 100 mg zetpillen

In de regel bedraagt de aanvangsdosis 100 - 150 mg per dag. In lichtere gevallen en als onderhoudstherapie volstaan meestal 75 - 100 mg per dag. De dagdosis kan echter tot 150 mg verhoogd worden.

Diclofenac EG Retard tabletten met verlengde afgifte maken het mogelijk het aantal innamen te beperken. Afhankelijk van de behoefte van de patiënt zal één tablet Diclofenac EG Retard 75 mg tabletten met verlengde afgifte één of tweemaal daags of één tablet Diclofenac EG Retard 100 mg tabletten met verlengde afgifte eenmaal per dag worden ingenomen.

Indien de symptomen het meest uitgesproken zijn gedurende de nacht of 's morgens, wordt Diclofenac EG Retard tabletten met verlengde afgifte bij voorkeur 's avonds ingenomen.

Voor de symptomatische behandeling van primaire dysmenorroe dient de dagdosis individueel te worden aangepast. Deze bedraagt gewoonlijk 50-150 mg. Voor een dosering van 50 mg moeten andere geschikte farmaceutische vormen of sterktes gebruikt worden.

De eerste maal wordt 50 à 100 mg per dag toegediend; deze dosis mag in de loop van de volgende cycli worden verhoogd indien nodig tot een maximale dagdosis van 200 mg. De behandeling starten bij het optreden van de eerste symptomen, en in functie van de symptomatologie gedurende 2-3 dagen voortzetten. Diclofenac EG mag bij deze indicatie zowel peroraal als rectaal worden toegediend.

Diclofenac EG 75 mg/3 ml oplossing voor injectie

Intramusculaire injectie

Over het algemeen 1 ampul per dag, diep intramusculair (nooit subcutaan of als intraveneuze bolus), in het bovenste buitenste kwadrant van de gluteale streek. Uitzonderlijk, in ernstige gevallen zoals kolieken, kan de dagdosis verhoogd worden tot 2 ampullen van 75 mg met een interval van enkele uren (1 ampul in iedere bil). Als alternatief kan een ampul gecombineerd worden met andere toedieningsvormen van Diclofenac EG (zetpillen, tabletten), tot een maximum dagdosis van 150 mg. Diclofenac EG oplossing voor injectie mag niet langer dan 2 dagen worden toegediend. De inspuitingen dienen in de meest strikte aseptische voorwaarden te geschieden. De behandeling kan indien nodig worden voortgezet met Diclofenac EG tabletten of zetpillen.

De injecties dienen in de meest strikte aseptische voorwaarden te gebeuren. Men dient de aanwijzingen voor de intramusculaire injectie strikt op te volgen om schade aan een zenuw of ander weefsel op de plaats van de injectie te voorkomen: zie rubriek 4.2 Wijze van toediening, 4.4 en 6.6.

Intraveneuze infusie

Diclofenac EG 75 mg/3 ml oplossing voor injectie mag intraveneus niet als bolusinjectie worden toegediend.

Twee doseringsschema's zijn mogelijk:

Voor de behandeling van matige tot ernstige postoperatieve pijn zal 75 mg als een continue infusie worden toegediend over een periode van 30 min. tot 2 u. Indien nodig kan de behandeling na enkele uren herhaald worden; een maximale dosis van 150 mg per 24 u. mag niet overschreden worden.

Voor de *preventie* van postoperatieve pijn wordt een ladingsdosis van 25 – 50 mg na de heelkundige ingreep als infusie toegediend over 15 min. tot 1 u., gevolgd door een continue infusie van ongeveer 5 mg per uur tot een maximum dagdosis van 150 mg.

Pediatrische patiënten

Diclofenac EG 75 mg/3 ml oplossing voor injectie, Diclofenac EG Retard 75 mg en 100 mg tabletten met verlengde afgifte en Diclofenac EG 100 mg zetabletten zijn niet geschikt voor kinderen jonger dan 18 jaar.

Oudere patiënten (65 jaar of ouder)

Voor oudere patiënten is het gewoonlijk niet nodig om de startdosis aan te passen. Voorzichtigheid is echter geboden vanwege medische basisredenen, met name voor zwakke oudere patiënten of oudere patiënten met een laag lichaamsgewicht. Oudere patiënten moeten behandeld worden met de laagste effectieve dosis (zie rubriek 4.4).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Diclofenac EG is tegenaangewezen bij patiënten met nierfalen (GFR <15 ml/min/1,73m²) (zie rubriek 4.3). Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie; daarom kunnen geen specifieke aanbevelingen voor dosisaanpassing worden gedaan. Voorzichtigheid is geboden wanneer Diclofenac EG wordt toegediend aan patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Diclofenac EG is tegenaangewezen bij patiënten met leverfalen (zie rubriek 4.3). Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie; daarom kunnen geen specifieke aanbevelingen voor dosisaanpassing worden gedaan. Voorzichtigheid is geboden wanneer Diclofenac EG wordt toegediend aan patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Congestief hartfalen (NYHA-I) of belangrijke risicofactoren voor hart- en vaatziekten

Patiënten met congestief hartfalen (NYHA-I) of significante risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen zouden alleen met Diclofenac EG behandeld mogen worden na zorgvuldige overweging en alleen met doses ≤ 100 mg dagelijks indien behandeld voor langer dan 4 weken. (zie rubriek 4.4)

Wijze van toediening

De Diclofenac EG Retard tabletten met verlengde afgifte in hun geheel inslikken met wat drank, bij voorkeur tijdens de maaltijden.

Diclofenac EG 75 mg/3 ml oplossing voor injectie is bestemd voor intramusculair of intraveneus gebruik. Onmiddellijk vóór het starten van de intraveneuze infusie moet Diclofenac EG verdund worden met een 0,9%-NaCl-oplossing of een 5% glucose-oplossing voor infusie en gebufferd met natriumbicarbonaat zoals hieronder aangegeven (zie rubriek 6.6).

Diclofenac EG 100 mg zetabletten zijn bestemd voor rectaal gebruik.

De aangegeven dosissen niet overschrijden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor natriumdiclofenac of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Aangetoond congestief hartfalen (NYHA II-IV), ischemische hartziekte, perifeer arterieel vaatlijden

en/of cerebrovasculaire ziekte.

- Actieve maag- of darmzweer, bloeding of perforatie.
- Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie ten gevolge van een behandeling met niet-steroïdale ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's). Actieve of eerder herhaald optredende maagbloeding/-zweer (twee of meer afzonderlijke episoden van bewezen ulceratie of bloeding).
- Laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Ernstig leverfalen, nierfalen (GFR <15 ml/min/1,73m²) of hartfalen (zie rubriek 4.4).
- Zoals ook geldt voor andere NSAID's, is Diclofenac EG gecontra-indiceerd bij patiënten die na het gebruik van acetylsalicylzuur of andere NSAID's astma-aanvallen, angio-oedeem, urticaria of acute rhinitis (d.w.z. door NSAID's veroorzaakte kruisreactiviteitsreacties) kregen.
- De zetpillen mogen niet worden toegediend in geval van proctitis of rectitis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosering gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.2 en 'gastro-intestinale effecten en cardiovasculaire bijwerkingen' hieronder).

Concomitant gebruik van Diclofenac EG met systemische NSAID's, met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers, dient te worden vermeden vanwege het gebrek aan bewijs van synergetische voordelen en het verhoogde risico op bijwerkingen.

Om algemene medische redenen is bij bejaarde patiënten bijzondere voorzichtigheid vereist. De laagst mogelijke werkzame dosis dient te worden voorgeschreven, zeker als het gaat om verzwakte bejaarden of bejaarden met een laag lichaamsgewicht.

Zoals ook geldt voor andere NSAID's kunnen er in zeldzame gevallen met diclofenac allergische reacties optreden, met inbegrip van anafylactische/anafylactoïde reacties, ook zonder voorafgaande blootstelling aan dit geneesmiddel. Overgevoelighedsreacties kunnen ook leiden tot Kounis-syndroom, een ernstige allergische reactie die een hartinfarct kan veroorzaken. Een van de symptomen van dergelijke reacties is pijn op de borst die optreedt in samenhang met een allergische reactie op diclofenac.

Maskeren van tekenen van infectie

NSAID's kunnen, o.a. door hun antipyretische en analgetische werking, bepaalde symptomen van infectieuze ziekten maskeren en hierdoor de diagnose ervan en een adequate behandeling vertragen.

Gastro-intestinale effecten

Gastro-intestinale bloedingen, ulceraties of perforaties die fataal kunnen zijn, werden gemeld bij alle NSAID's, waaronder diclofenac, en kunnen op elk moment gedurende de behandeling optreden met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale voorvallen. De gevolgen zijn meestal ernstiger bij bejaarde patiënten. Indien een gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die diclofenac nemen, dient het gebruik van het geneesmiddel te worden gestaakt.

Zoals bij alle NSAID's, met inbegrip van diclofenac, is een streng medisch toezicht vereist. De nodige voorzichtigheid moet in acht genomen worden bij patiënten met symptomen die wijzen op gastro-intestinale aandoeningen, met een anamnese van maagdarmulcus, -bloeding of -perforatie (zie rubriek 4.8).

Het risico op gastro-intestinale bloedingen is hoger naarmate de dosis NSAID's stijgt en bij patiënten die in het verleden ulcera hadden, vooral indien deze gepaard gingen met complicaties zoals bloeding of perforatie.

Bejaarde patiënten hebben vaker bijwerkingen van NSAID's, vooral gastro-intestinale bloeding en perforatie die fataal kunnen zijn.

Om het risico op gastro-intestinale toxiciteit bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcera, vooral indien gepaard met bloeding of perforatie, en bij bejaarde patiënten te beperken, moet de behandeling gestart en voortgezet worden met de laagste effectieve dosis.

Een combinatietherapie met beschermende geneesmiddelen (bv. protonpompremmers of misoprostol) dient te worden overwogen bij deze patiënten, alsook bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen moeten nemen die een geringe hoeveelheid acetylsalicylzuur bevatten (ASA/aspirine of andere geneesmiddelen die waarschijnlijk het gastro-intestinale risico verhogen).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, vooral oudere patiënten, moeten alle ongewone abdominale symptomen melden (vooral gastro-intestinale bloeding). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die concomitante medicatie ontvangen die het risico op ulceratie of bloeding verhogen, zoals systemische corticosteroïden, anticoagulantia, antitrombotica of selectieve serotonineheropnameremmers (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten met ulceratieve colitis of de ziekte van Crohn dient zorgvuldige medische controle plaats te vinden en moet de nodige voorzichtigheid in acht genomen worden, omdat hun aandoening kan verergeren (zie rubriek 4.8).

NSAID's, waaronder diclofenac, kunnen in verband worden gebracht met een verhoogd risico op gastro-intestinale anastomoselek. Nauwlettend medisch toezicht en voorzichtigheid zijn geboden bij gebruik van diclofenac na gastro-intestinale chirurgie.

Effecten op de lever

Zorgvuldige medische controle is noodzakelijk indien Diclofenac EG wordt voorgeschreven aan patiënten met leverfunctiestoornissen, omdat hun toestand kan verergeren.

Tijdens een behandeling met Diclofenac EG kan een stijging vastgesteld worden van één of meerdere leverenzymen (net als bij andere NSAID's). Tijdens langdurige behandeling is als voorzorgsmaatregel een monitoring van de leverfunctie aangewezen. Indien de leverfunctietests abnormaal blijven of verslechteren, er klinische tekenen of symptomen optreden die wijzen op een leveraandoening, of in geval van andere reacties (bv. eosinofilie, rash enz...), moet de toediening van Diclofenac EG stopgezet worden. Hepatitis kan bij gebruik van diclofenac voorkomen zonder prodromale symptomen.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Diclofenac EG aan patiënten met hepatische porfyrie, daar Diclofenac EG een crisis kan uitlokken.

Effecten op de nieren

Aangezien vochtretentie en oedeem gemeld werden na behandeling met NSAID's, waaronder diclofenac, is voorzichtigheid geboden, met name bij patiënten met hart- of nierinsufficiëntie, een voorgeschiedenis van hypertensie, bejaarde patiënten en patiënten die concomitante medicatie met diuretica ontvangen of geneesmiddelen die de nierfunctie aanmerkelijk kunnen aantasten, en bij patiënten met een substantiële extracellulaire volumedepletie, ongeacht de oorzaak, bijvoorbeeld voor of na een zware chirurgische ingreep (zie rubriek 4.3). Bij gebruik van Diclofenac EG in hoger vermelde gevallen wordt als voorzorgsmaatregel een monitoring van de nierfunctie aangeraden. Onderbreking van de therapie leidt hier gewoonlijk tot een herstel van de toestand van voor de behandeling.

Effecten op de huid

Ernstige huidreacties, waaronder enkele fatale, met inbegrip van exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse en gegeneraliseerde bulleuze fixed-drugruptie werden zeer zelden gemeld als gevolg van de behandeling met NSAID's (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken meer risico te lopen op deze reacties in een vroeg stadium van de behandeling: in de meeste gevallen trad de reactie op tijdens de eerste maand van de behandeling. Diclofenac EG moet worden gestaakt zodra de eerste verschijnselen van huiduitslag, mucosale letsels of andere overgevoelighedsreacties optreden.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire bijwerkingen

Patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of congestief hartfalen (NYHA-I) dienen tijdens de behandeling afdoende te worden gecontroleerd en/of een arts te bezoeken, aangezien er meldingen zijn van vochtretentie en oedeem als gevolg van behandeling met NSAID's.

Patiënten met congestief hartfalen (NYHA-I) of belangrijke risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken) dienen slechts na zorgvuldige overweging te worden behandeld met diclofenac en alleen met doses ≤ 100 mg dagelijks wanneer langer dan 4 weken behandeld. Aangezien de cardiovasculaire risico's van diclofenac kunnen toenemen met de dosis en duur van de blootstelling, dient de kortst mogelijke behandelingsduur en de laagste effectieve dagdosis toegepast te worden. De behoefte van de patiënt aan symptomatische pijnverlichting en de respons op de behandeling dienen periodiek geherevalueerd te worden.

Patiënten moeten waakzaam blijven voor de tekenen en symptomen van ernstige arteriothrombotische voorvallen (bijvoorbeeld pijn op de borst, kortademigheid, zwakte, slecht articuleren), die kunnen optreden zonder waarschuwing. Patiënten moeten onderricht worden om een dokter op te zoeken onmiddellijk wanneer zulks zich voordoet.

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens wijzen consistent op een toegenomen risico op trombose in de arteriën (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) bij het gebruik van diclofenac, in het bijzonder bij hoge doseringen (150 mg per dag) en bij langdurig gebruik.

Hematologische effecten

Bij langdurige behandeling met Diclofenac EG zullen regelmatig een volledige bloedcontrole, met inbegrip van het hematocriet, en transaminasecontroles worden verricht, alsook een controle van de totale proteïnen en van de serumalbumine.

Zoals andere NSAID's kan Diclofenac EG tijdelijk de plaatjesaggregatie inhiberen. Patiënten met een abnormale bloedstolling dienen zorgvuldig te worden opgevolgd.

Preëxistent astma

Bij patiënten met astma, seizoensgebonden allergische rinitis, zwelling van de neusslijmvliezen (neuspoliepen), chronische obstructieve longziekten of chronische infecties van de luchtwegen (vooral indien deze gepaard gaan met allergische, rinitisachtige symptomen) komen reacties op NSAID's zoals astma-exacerbatie (zogenaamde intolerantie voor analgetica/analgetica-astma), Quincke-oedeem of urticaria vaker voor dan bij andere patiënten. Daarom is bij deze patiënten extra voorzichtigheid geboden (voorbereiding op noodgevallen). Dat geldt ook voor patiënten die allergisch zijn voor andere substanties en daarom met bv. huidreacties, pruritus of urticaria reageren.

Diclofenac EG 75 mg/3 ml oplossing voor injectie

Speciale voorzichtigheid is geboden wanneer diclofenac parenteraal wordt toegediend aan patiënten met bronchiaal astma, aangezien de symptomen kunnen verergeren.

De aanwijzingen voor intramusculaire injectie moeten strikt worden gevolgd om bijwerkingen op de injectieplaats te voorkomen die kunnen resulteren in spierzwakte, spierverlamming, hypo-esthesie, embolia cutis medicamentosa (het syndroom van Nicolau) en injectieplaatsnecrose.

Reacties op de injectieplaats

Er is melding gemaakt van reacties op de injectieplaats na de intramusculaire toediening van diclofenac (met name na onbedoelde subcutane toediening), waaronder injectieplaatsnecrose en embolia cutis medicamentosa (het syndroom van Nicolau). Bij de intramusculaire toediening van diclofenac moet een geschikte naald worden gebruikt en moet de juiste injectietechniek worden toegepast (zie rubriek 4.2 en rubriek 6.6).

Diclofenac EG moet buiten het bereik van kinderen gehouden worden.

Diclofenac EG 75 mg/3 ml oplossing voor injectie bevat benzylalcohol, propyleenglycol en natrium.

Benzylalcohol: Dit geneesmiddel bevat 105,0 mg benzylalcohol in elke ampul van 3 ml, overeenkomend met 35,0 mg/ml. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken. Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

Propyleenglycol: Dit middel bevat 600,0 mg propyleenglycol per ampul van 3 ml overeenkomend met 200,0 mg/ml.

Hoewel niet is aangetoond dat propyleenglycol reproductietoxiciteit of ontwikkelingstoxiciteit bij dieren of mensen veroorzaakt, kan propyleenglycol de foetus bereiken en overgaan in de moedermelk. Dientengevolge moet toediening van propyleenglycol aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven van geval tot geval worden beoordeeld.

Het is noodzakelijk patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie medisch te controleren, omdat melding is gemaakt van diverse bijwerkingen die zijn toe te schrijven aan propyleenglycol, zoals verstoorde nierfunctie (acute tubulusnecrose), acuut nierfalen en verstoorde leverfunctie.

Natrium: Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet/ampul, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Diclofenac EG Retard 75 – 100 mg tabletten met verlengde afgifte bevatten sucrose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende interacties omvatten interacties die waargenomen werden met diclofenac:

Lithium: Diclofenac kan de plasmaconcentratie van lithium verhogen bij gelijktijdige inname. Bij toevoeging van een NSAID aan een behandeling met lithium, zijn bijzondere aandacht voor intoxicatieverschijnselen en regelmatige controle van de lithiumspiegel vereist.

Digoxine: Diclofenac EG kan de plasmaconcentratie verhogen van digoxine bij gelijktijdige inname. Controle van de digoxinespiegel in het serum wordt aanbevolen.

Diuretica en antihypertensieve middelen: Net als bij andere NSAID's het geval is, kan gelijktijdig gebruik van diclofenac en diuretica of antihypertensiva (bv. bètablokkers, angiotensineconversie enzym-(ACE) remmers) een daling van het antihypertensieve effect van deze geneesmiddelen veroorzaken. Deze combinatie moet daarom met de nodige voorzichtigheid worden toegediend en de bloeddruk van patiënten, vooral bejaarde patiënten, dient regelmatig te worden gecontroleerd. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden, en zowel na de start van de concomitante behandeling als periodiek erna, dient de nierfunctie regelmatig gecontroleerd te worden. Dat is vooral het geval bij diuretica en ACE-remmers vanwege het verhoogde risico op nefrotoxiciteit.

Overige NSAID's en corticosteroïden: Combinatie van diclofenac met corticosteroïden of andere systemische NSAID's kan de gastro-intestinale bijwerkingen intensifiëren (zie rubriek 4.4).

Anticoagulantia en plaatjesaggregatieremmers: Voorzichtigheid is geboden, omdat door concomitante toediening het risico op bloedingen kan toenemen (zie rubriek 4.4).

Hoewel uit klinisch onderzoek blijkt dat Diclofenac EG geen invloed uitoefent op de werking van anticoagulantia, zijn er meldingen van een verhoogd risico op hemorragie bij patiënten die gelijktijdig diclofenac en anticoagulantia krijgen. Nauwlettende monitoring van dergelijke patiënten wordt daarom aanbevolen.

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's): Gelijktijdige toediening van systemische NSAID's, waaronder diclofenac, en SSRI's kan het risico op gastro-intestinale bloeding verhogen (zie rubriek 4.4).

Antidiabetica: Klinische studies hebben aangetoond dat diclofenac in combinatie met orale antidiabetica kan worden toegediend zonder dat dit invloed heeft op de klinische effecten. Er werd echter melding gemaakt van enkele geïsoleerde gevallen van hyper- of hypoglykemische effecten bij gelijktijdige toepassing met antidiabetica, die tot een dosisaanpassing van de antidiabetica noopten gedurende de behandeling met diclofenac. Daarom wordt bij concomitante behandeling een zorgvuldige controle van de bloedglucosespiegel aanbevolen bij wijze van voorzorgsmaatregel.

Methotrexaat: Diclofenac kan de tubulaire nierklaring van methotrexaat remmen, waardoor de methotrexaatspiegel stijgt. Voorzichtigheid is geboden wanneer NSAID's, waaronder diclofenac, minder dan 24 uur voor of na behandeling met methotrexaat toegediend worden, daar de bloedspiegel en daardoor de toxiciteit van deze stof kunnen verhogen.

Ciclosporine: De uitwerking van NSAID's, waaronder diclofenac, op de renale prostaglandinen kan aan de basis liggen van een verhoogde nefrotoxiciteit van ciclosporine. Daarom moet in dit geval voor een lagere dosering diclofenac worden gekozen dan bij een patiënt die geen ciclosporine krijgt.

Chinolonan Antibiotica: Uitzonderlijk werden convulsies gemeld tijdens gelijktijdige behandeling van chinolonen en NSAID's.

Geneesmiddelen waarvan geweten is dat ze hyperkaliëmie kunnen veroorzaken: Gelijktijdige behandeling met kaliumsparende diuretica, ciclosporine, tacrolimus en trimethoprim kan aanleiding geven tot een verhoging van de serumkaliumspiegels, vandaar de noodzaak tot een monitoring van de kaliëmie.

Fenytoïne: Wanneer fenytoïne gelijktijdig met diclofenac wordt gebruikt, wordt controle van de fenytoïneconcentratie in het plasma aanbevolen omdat de blootstelling aan fenytoïne naar verwachting zal stijgen.

Colestipol en colestyramine: Deze geneesmiddelen kunnen een vertraagde of verminderde absorptie van diclofenac veroorzaken. Daarom wordt aanbevolen diclofenac ten minste één uur voor of 4 tot 6 uur na inname van colestipol/colestyramine toe te dienen.

Krachtige CYP2C9-remmers: Voorzichtigheid is geboden wanneer diclofenac samen met krachtige CYP2C9-remmers (zoals voriconazol, fluconazol en amiodaron) wordt voorgeschreven, omdat dit een significante stijging van de piekplasmaconcentratie kan veroorzaken en een verhoogde blootstelling aan diclofenac, aangezien diclofenac in mindere mate gemetaboliseerd wordt.

CYP2C9-inductoren: Voorzichtigheid is geboden wanneer diclofenac gelijktijdig wordt voorgeschreven met CYP2C9-inductoren (zoals rifampicine), wat zou kunnen leiden tot een aanzienlijke afname van de plasmaconcentratie van en blootstelling aan diclofenac.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Remming van de prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskramen en op cardiale malformaties en gastroschisis na het gebruik van prostaglandinesyntheseremmers in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie steeg van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosering en duur van de behandeling. Het toedienen van prostaglandinesyntheseremmers bij dieren resulteerde in een verhoogd pre- en post-implantatieverlies en embryofoetale letaliteit.

Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer hadden gekregen gedurende de periode van organogenese.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van diclofenac leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie in de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Daarnaast zijn er meldingen geweest van constrictie van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, waarvan de meeste gevallen herstelden na stopzetting van de behandeling. Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap mag diclofenac niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als diclofenac wordt gebruikt bij een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, dan dient de dosering zo laag mogelijk gehouden te worden en de behandeling zo kort mogelijk te duren. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan diclofenac worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en constrictie van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met diclofenac moet worden stopgezet als er oligohydramnion of constrictie van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdig sluiten van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie)
- renale disfunctie (zie hierboven), die zich kan ontwikkelen tot nierfalen met oligohydramnion

en de moeder en neonat aan het eind van de zwangerschap blootstellen aan:

- mogelijk verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen
- remming van de contractie van de uterus die resulteert in een uitgestelde of verlengde arbeid

Ten gevolge hiervan is Diclofenac EG gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

Net als andere NSAID's gaat diclofenac in geringe hoeveelheden over in de moedermelk. Daarom mag diclofenac niet toegediend worden tijdens de borstvoedingsperiode om bijwerkingen bij de zuigeling te voorkomen.

Vruchtbaarheid

Net als bij andere NSAID's kan het gebruik van diclofenac schadelijk zijn voor de vruchtbaarheid van de vrouw en daarom wordt het gebruik niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die moeite hebben om zwanger te worden of die een vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan, moet worden overwogen de behandeling met diclofenac te staken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten die visusstoornissen, duizeligheid, vertigo, somnolentie of andere stoornissen van het centrale zenuwstelsel vertonen terwijl zij diclofenac gebruiken, mogen geen voertuig besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens wijzen consistent op een verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct en beroerte) bij het gebruik van diclofenac, vooral bij een hoge dosis (150 mg per dag) en bij langdurig gebruik (zie rubriek 4.3 en 4.4).

De bijwerkingen (Tabel 1) zijn in aflopende volgorde van frequentie en volgens de navolgende categorieën gerangschikt: zeer vaak ($>1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); zeer zelden ($<1/10.000$); niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

De volgende bijwerkingen werden gemeld tijdens kortetermijnbehandeling of langetermijnbehandeling.

Tabel 1

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer zelden	Trombocytopenie, leukopenie, anemie (met inbegrip

	van hemolytische en aplastische anemie), agranulocytose
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	Overgevoeligheid, anafylactische en anafylactoïde reacties (met inbegrip van hypotensie en shock). Angio-oedeem (waaronder faciaal oedeem).
Zeer zelden	
Psychische stoornissen	
Zeer zelden	Desoriëntatie, depressie, insomnia, nachtmerries, prikkelbaarheid, psychotische stoornis
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid Somnolentie Paresthesie, geheugenstoornis, convulsies, angst, tremor, aseptische meningitis, dysgeusie, cerebrovasculair accident
Zelden	
Zeer zelden	
Oogaandoeningen	
Zeer zelden	Verminderde visus, wazig zicht, diplopie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak	Vertigo Tinnitus, gehoorstoornis
Zeer zelden	
Hartaandoeningen	
Soms*	Palpataties, pijn op de borst, hartfalen, myocardinfarct
Niet bekend	Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	
Zeer zelden	Hypertensie, vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zelden	Astma (waaronder dyspneu) Pneumonitis
Zeer zelden	
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Nausea, braken, diarree, dyspepsie, buikpijn, flatulentie, verminderde eetlust. Gastritis, gastro-intestinale bloeding, hematemese, diarree met bloedverlies, melaena, gastro-intestinale ulcus (met of zonder bloeding of perforatie) Colitis (met inbegrip van hemorragische colitis en exacerbatie van ulceratieve colitis of ziekte van Crohn), constipatie, stomatitis (met inbegrip van ulceratieve stomatitis), glossitis, oesofageale aandoening, intestinale diafragma stricturen, pancreatitis Ischemische colitis
Zelden	
Zeer zelden	
Niet bekend	
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	Verhoogde transaminasen Hepatitis, geelzucht, leverstoornis Fulminante hepatitis, hepatische necrose, leverfalen
Zelden	
Zeer zelden	
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Huiduitslag Urticaria Bulleuze dermatitis, eczema erythema, erythema multiforme, stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse (lyellsyndroom), exfoliatieve dermatitis, alopecie, fotosensibilisatie, purpura
Zelden	
Zeer zelden	

Niet bekend	henoch-schönleinpurpura, pruritus Fixed-drugruptie, gegeneraliseerde bulleuze fixed-drugruptie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Zeer zelden	Acute nierschade (acuut nierfalen), hematurie, proteïnurie, nefrotisch syndroom, tubulo-interstitiële nefritis, renale papillaire necrose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Reacties op de plaats van injectie, pijn op de plaats van injectie, induratie op de plaats van injectie (uitsluitend van toepassing bij Diclofenac EG 75 mg/3 ml oplossing voor injectie)
Zelden	Irritatie op de toedieningsplaats (uitsluitend van toepassing bij Diclofenac EG 100 mg zetabletten)
Niet bekend	Oedeem Embolia cutis medicamentosa (syndroom van Nicolau) (alleen bij Diclofenac EG 75 mg/3 ml oplossing voor injectie)
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer zelden	Abces op de plaats van injectie (uitsluitend van toepassing bij Diclofenac EG 75 mg/3 ml oplossing voor injectie)
Niet bekend	Injectieplaatsnecrose (uitsluitend van toepassing bij Diclofenac EG 75 mg/3 ml oplossing voor injectie)

* De frequentie reflecteert gegevens van langetermijnbehandeling met een hoge dosis (150 mg/dag).

Pediatrische populatie

Intraveneuze toediening van benzylalcohol is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en overlijden bij neonaten ('gaspings'-syndroom). De minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij toxiciteit kan optreden is niet bekend.

Verhoogd risico door accumulatie in jonge kinderen (zie rubriek 4.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be -

Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – website : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering van Diclofenac EG veroorzaakt geen kenmerkend klinisch beeld.

Volgende symptomen zijn mogelijk:

- hoofdpijn, motorische opwinding, spierspasmen, verhoogde prikkelbaarheid, ataxie, duizeligheid, convulsies, vooral bij kinderen op jonge leeftijd
- epigastrische pijn, nausea, braken, hematemese, diarree, gastroduodenaal ulcus
- leverfunctiestoornissen
- oligurie
- tinnitus

In geval van een aanzienlijke vergiftiging kunnen acuut nierfalen en leverschade optreden.

Behandeling

Behandeling van acute intoxicatie met NSAID's bestaat hoofdzakelijk uit ondersteunende en symptomatische maatregelen, zoals:

- zo vroeg mogelijk de absorptie voorkomen, door middel van maagspoeling of braken (na inname van een potentieel levensbedreigende overdosering) en toediening van carbo adsorbens (na inname van een potentieel toxische overdosering).
- ondersteunende en symptomatische behandeling in geval van verwikkelingen zoals hypotonie, nierinsufficiëntie, convulsies, gastro-intestinale irritatie en respiratoire depressie.
- Het is waarschijnlijk overbodig, beroep te doen op specifieke therapeutische maatregelen zoals geforceerde diurese, dialyse of hemoperfusie voor de eliminatie van NSAID's omwille van hun hoge bindingsgraad aan eiwitten en hun sterke metabolisering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: niet-steroïdale anti-inflammatoire en antireumatische middelen,

ATC-code: M01AB05

Diclofenac EG bevat natriumdiclofenac, een niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel met uitgesproken analgetische, anti-inflammatoire en antipyretische effecten. Deze eigenschappen resulteren in hoofdzaak uit een inhibitie van de biosynthese van prostaglandinen, wat experimenteel uitvoerig werd aangetoond.

Verlaagde prostaglandinesynthese leidt tot vermindering:

- van de ontsteking, ingevolge gedeeltelijke uitschakeling van één van haar meest belangrijke mediators;
- van de pijn, doordat prostaglandinen verantwoordelijk worden geacht voor een sensibilisering van de zenuwuiteinden aan mechanische stimuli of aan stoffen die in ontstoken weefsel vrijkomen, bv. bradykinine;
- van de menstruatiepijn, die nauw verband houdt met een verhoogde uterusactiviteit en met hoge concentraties aan prostaglandinen in het menstratiebloed;
- van de koorts, doordat prostaglandinen (waarvan de productie wordt verhoogd onder invloed van leucocytaire pyrogenen) ingrijpen ter hoogte van het hypothalamisch thermoregulerend centrum.

De proteoglycaan-biosynthese in het kraakbeen wordt door diclofenac niet onderdrukt, bij concentraties die equivalent zijn aan deze welke bereikt worden bij de mens. Dit werd uitsluitend in vitro vastgesteld.

In geval van reumatische aandoeningen geeft de anti-inflammatoire en analgetische werking van diclofenac een merkelijke vermindering van de symptomen (rustpijn, pijn bij beweging, ochtendstijfheid, zwelling van de gewrichten e.d.) alsook een verbetering van de mobiliteit van de betrokken gewrichten.

Klinische studies hebben bovendien het sterke analgetische effect van diclofenac aangetoond in geval van matige en ernstige pijn van niet-reumatische oorsprong. Dit effect manifesteert zich binnen 15 à 30 minuten.

Bovendien blijkt dat het gebruik van diclofenac bij primaire dysmenorroe zowel de pijn als het bloedverlies kan verminderen.

Bij posttraumatische en postoperatieve inflammatoire symptomen blijkt diclofenac de spontane pijn en de pijn bij beweging snel te stillen en vermindert de inflammatoire zwelling alsook het wondoeedeem. Gelijktijdige toediening van diclofenac kan het gebruik van opiaten ter bestrijding van postoperatieve pijn significant beperken. Wanneer een dagdosis van 75 of 100 mg noodzakelijk is, kan Diclofenac EG Retard 75 mg of 100 mg worden gebruikt.

Dit geeft de mogelijkheid het aantal innamen tot één per dag te beperken, wat de therapietrouw bevordert, een langetermijnbehandeling vereenvoudigt en het risico op een verkeerde dosering beperkt. Diclofenac EG Retard 75 mg biedt eveneens de mogelijkheid de maximale dagdosis van 150 mg tot twee innamen te beperken.

Diclofenac EG-ampullen zijn vooral geschikt voor het starten van een behandeling bij inflammatoire en degeneratieve reumatische aandoeningen en in geval van pijn van niet-reumatische inflammatoire oorsprong.

De klinische ervaring met het gebruik van diclofenac bij pediatrische patiënten met juveniele reumatoïde artritis/juveniele idiopathische artritis (JRA/JIA) is beperkt. In een 2 weken durend gerandomiseerd, dubbelblind parallelgroeponderzoek bij kinderen van 3 tot 15 jaar met JRA/JIA, werden de werkzaamheid en veiligheid van diclofenac in een dagelijkse dosering van 2-3 mg/kg lichaamsgewicht vergeleken met acetylsalicylzuur (ASS, 50-100 mg/kg lichaamsgewicht per dag) en placebo. Elke groep telde 15 patiënten. Bij de globale evaluatie vertoonden 11 op 15 patiënten behandeld met diclofenac, 6 op 12 patiënten behandeld met aspirine en 4 op 15 patiënten behandeld met placebo een verbetering waarbij het verschil statistisch significant was ($p < 0,05$). Het aantal pijnlijke gewrichten verminderde met diclofenac en ASS maar verhoogde met placebo. In een tweede 6 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind parallelgroeponderzoek bij kinderen van 4 tot 15 jaar met JRA/JIA, was de werkzaamheid van diclofenac (dagelijkse dosis 2-3 mg/kg lichaamsgewicht, $n=22$) vergelijkbaar met die van indometacine (dagelijkse dosis 2-3 mg/kg lichaamsgewicht, $n=23$).

Diclofenac EG Retard tabletten met verlengde afgifte is een toedieningsvorm die het geleidelijk vrijkomen van de werkzame stof mogelijk maakt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Diclofenac EG Retard tabletten met verlengde afgifte

Uit de renale excretie van diclofenac en zijn metabolieten valt af te leiden dat dezelfde hoeveelheid diclofenac vrijgesteld en geabsorbeerd wordt met Diclofenac EG Retard 75 mg tabletten met verlengde afgifte als met een omhulde tablet.

Vermoedelijk door een snelheidsafhankelijk eerste-passage-effect, bedraagt de biodisponibiliteit met Diclofenac Retard EG 75 mg tabletten met verlengde afgifte ongeveer 82% van die bekomen met eenzelfde dosis van een omhulde tablet.

Door de tragere vrijstelling van de werkzame stof, liggen de piekconcentraties na toediening van Diclofenac EG Retard tabletten met verlengde afgifte lager dan die na toediening van omhulde tabletten. Na inname van Diclofenac EG Retard 75 mg of 100 mg tabletten met verlengde afgifte wordt na ongeveer 4 uur respectievelijk een gemiddelde piekconcentratie van 0,4 mcg/ml (1,25 mcmol/liter) of 0,5 mcg/ml (1,6 mcmol/l) bereikt. Voeding heeft geen klinisch relevante invloed op de absorptie en de biodisponibiliteit van Diclofenac EG Retard tabletten met verlengde afgifte.

Anderzijds wordt 16 uur en 24 uur na inname van respectievelijk Diclofenac EG Retard 75 mg en 100 mg tabletten met verlengde afgifte een gemiddelde plasmaconcentratie van 13 ng/ml (40 nmol/liter) genoteerd.

De plasmaconcentraties zijn lineair evenredig met de toegediende dosis. Na herhaalde toedieningen van Diclofenac EG Retard 100 mg eenmaal per dag of 75 mg tweemaal per dag bedragen de plasmaspiegels respectievelijk 22 ng/ml en 25 ng/ml (70 nmol/l en 80 nmol/l).

Diclofenac EG zetpillen

De resorptie van diclofenac uit een zetpil begint sneller maar de resorptiesnelheid verloopt trager dan die van oraal toegediende omhulde tabletten. Na toediening van een suppositorium bereikt de plasmaconcentratie een maximumwaarde na 1 uur. De maximale concentratie per dosiseenheid bedraagt echter ongeveer tweederde van die bekomen na toediening van omhulde tabletten.

De geresorbeerde hoeveelheid is lineair evenredig met de dosis.

Diclofenac EG 75 mg/3 ml oplossing voor injectie

Na intramusculaire injectie van 75 mg wordt diclofenac onmiddellijk geresorbeerd en bereikt de plasmaspiegel na ongeveer 20 minuten een gemiddelde waarde van ongeveer 2,5 mcg/ml (8 mcmol/l). De geresorbeerde hoeveelheid is lineair evenredig met de toegediende dosis.

Distributie

Ongeveer de helft van de werkzame stof wordt onmiddellijk gemetaboliseerd in de lever (eerste-passage-effect); dit is de reden waarom, na orale toediening, de oppervlakten onder de concentratiecurven slechts ongeveer de helft bedragen van die welke worden vastgesteld na toediening van een equivalente parenteraal toegediende dosis. De farmacokinetiek verandert niet na herhaalde toedieningen. Er treedt geen accumulatie op indien de aanbevolen dosisintervallen worden opgevolgd.

Bij kinderen aan wie equivalente dosissen werden toegediend (uitgedrukt in mg per kg lichaamsgewicht) worden dezelfde plasmaspiegels gemeten als bij volwassenen.

Diclofenac wordt voor 99,7% aan plasma-eiwitten gebonden, voornamelijk aan albumine (99,4%).

Hiermee zal rekening moeten worden gehouden indien diclofenac gecombineerd wordt met andere farmaca die sterk aan eiwitten gebonden zijn. Het schijnbare distributievolume bedraagt 0,12 – 0,17 l/kg.

Diclofenac penetreert in het synoviale vocht waar maximale concentraties gemeten worden 2 à 4 uur nadat ze in het plasma werden bereikt. De schijnbare eliminatiehalfwaardetijd uit het synoviale vocht bedraagt 3 à 6 uur.

Twee uur na het bereiken van de plasmapijkconcentraties zijn de concentraties aan werkzame stof in het synoviale vocht reeds hoger dan in het plasma, een toestand die tot 12 uur lang kan aanhouden.

Diclofenac werd gedetecteerd in een verwaarloosbare hoeveelheid (100 ng/ml) in moedermelk bij één zogende moeder. De uitgescheiden hoeveelheid is verwaarloosbaar en equivalent aan 0,03 mg/kg/dagdosis voor een zuigeling die moedermelk nuttigt.

Biotransformatie

De biotransformatie van diclofenac geschiedt gedeeltelijk door glucuroconjugatie van de intacte molecule, doch vooral door enkelvoudige en multiële hydroxylering en methoxylering, met vorming van verscheidene fenolmetabolieten die vooral geëlimineerd worden door glucuroconjugatie. Twee fenolmetabolieten zijn biologisch actief, maar in veel mindere mate dan diclofenac.

Eliminatie

De totale systemische klaring van diclofenac uit het plasma bedraagt 263 ± 56 ml/min (gemiddelde waarde $\pm$ standaardafwijking). De plasmahalfwaardetijd bedraagt 1 à 2 uur. Vier van de metabolieten, waaronder de twee actieve, hebben ook een korte halfwaardetijd van 1 à 3 uur. Eén metaboliet heeft een langere halfwaardetijd maar is virtueel inactief.

Ongeveer 60% van de toegediende dosis wordt uitgescheiden in de urine, onder de vorm van het glucuroconjugaat van diclofenac en onder de vorm van metabolieten waarvan de meeste ook tot glucuroconjugaat werden omgezet. Minder dan 1% wordt in onveranderde vorm renaal geëxcreteerd. Het overige deel van de toegediende dosis wordt na metabolisatie via de gal uitgescheiden in de feces.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Geriatrische patiënten: De resorptie, de metabolisatie en de excretie van diclofenac worden niet significant beïnvloed door de leeftijd van de patiënt.

Nierfunctiestoornissen: Op basis van de kinetiek na toediening van één enkele dosis aan patiënten met nierinsufficiëntie verwacht men voor deze patiëntengroep geen accumulatie van de niet-gemetaboliseerde werkzame stof, op voorwaarde dat de gebruikelijke dosis wordt gegeven. Bij een creatinineklaring van minder dan 10 ml/min liggen de theoretische steadystatespiegels van de hydroxymetabolieten ongeveer viermaal hoger dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Deze metabolieten worden uiteindelijk via de gal in de feces uitgescheiden.

Leverfunctiestoornissen: In geval van een gestoorde leverfunctie (chronische hepatitis, levercirrose zonder portale hypertensie), zijn de kinetiek en het metabolisme dezelfde als die bij patiënten met een intacte lever.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde doseringen, genotoxiciteit, mutageniciteit en carinogeen

potentieel bij de bedoelde therapeutische doses van diclofenac. In standaard preklinische studies met dieren was er geen bewijs dat diclofenac teratogeen potentieel had in muizen, ratten of konijnen.

Diclofenac had geen invloed op de vruchtbaarheid van ouderdieren bij ratten. Behalve minimale foetale effecten bij maternale toxische doses was er geen aantasting van de prenatale, perinatale en postnatale ontwikkeling van de nakomelingen.

Toediening van NSAID's (waaronder diclofenac) remde de ovulatie bij konijnen en de implantatie en placentatie bij ratten, en gaf aanleiding tot voortijdige sluiting van de ductus arteriosus bij zwangere ratten. Maternale toxische doses diclofenac werden geassocieerd met dystocie, verlengde gestatie, verminderde foetale overleving en intra-uteriene groeivertraging bij ratten. De lichte effecten van diclofenac op de reproductieparameters en baring alsook op de constrictie van de ductus arteriosus in utero zijn farmacologische gevolgen van deze klasse prostaglandinesynthese-inhibitoren (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Diclofenac EG 75 mg/3 ml oplossing voor injectie:

Propyleenglycol - Benzylalcohol - Mannitol - N-Acetyl-L-cysteïne - Natriumhydroxide – Water voor injectie

Diclofenac EG 100 mg zetpillen:

Suppo massa

Diclofenac EG Retard 75 mg tabletten met verlengde afgifte:

Sucrose - Colloïdaal siliciumdioxide, watervrij - Cetylalcohol - Magnesiumstearaat - Polyvidon

Diclofenac EG Retard 100 mg tabletten met verlengde afgifte:

Sucrose - Colloïdaal siliciumdioxide, watervrij - Cetylalcohol - Magnesiumstearaat – Polyvidon – Opadry OY-L-roze – Polysorbaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Als algemene regel geldt dat oplossingen voor injectie van Diclofenac EG niet worden gemengd met andere oplossingen voor injectie. Infusie-oplossingen met 0,9% natriumchloride of 5% glucose zonder toevoeging van natriumbicarbonaat kan oversaturatie tot gevolg hebben met mogelijke vorming van kristallen of neerslag. Er wordt afgeraden andere dan de hier aanbevolen infusieoplossingen te gebruiken.

6.3 Houdbaarheid

Diclofenac EG 75 mg/3 ml oplossing voor injectie

3 jaar

Diclofenac EG 100 mg zetpillen

5 jaar

Diclofenac EG Retard 75 mg tabletten met verlengde afgifte

3 jaar

Diclofenac EG Retard 100 mg tabletten met verlengde afgifte:

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Diclofenac EG 75 mg/3 ml oplossing voor injectie

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C). Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Diclofenac EG 100 mg zetpillen

Bewaren beneden 25°C . Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Diclofenac EG Retard 75 mg tabletten met verlengde afgifte

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C). Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Diclofenac EG Retard 100 mg tabletten met verlengde afgifte:

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C). Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Diclofenac EG 75 mg/3 ml oplossing voor injectie

Verpakking met 6 ampullen

Verpakking met 30 ampullen voor ziekenhuisgebruik

Diclofenac EG Retard 75 mg tabletten met verlengde afgifte

Blisterverpakking met 10 en 60 tabletten

Diclofenac EG Retard 100 mg tabletten met verlengde afgifte

Blisterverpakking met 10, 30 en 60 tabletten

Diclofenac EG 100 mg zetpillen

Verpakking met 12 zetpillen

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Diclofenac EG 75 mg/3 ml oplossing voor injectie

Om onbedoelde subcutane toediening van Diclofenac EG te voorkomen, moet een geschikte injectietechniek worden gehanteerd en een naald van de juiste lengte worden gebruikt (rekening houdend met de dikte van het gluteaal vet van de patiënt).

Bereiding van de infusie: afhankelijk van de duur van de infusie wordt 100 – 500 ml van een isotonische zoutoplossing (0,9%-natriumchlorideoplossing) of 5%-glucoseoplossing gemengd met een natriumbicarbonaatoplossing voor injectie (0,5 ml van 8,4% of 1 ml van 4,2% of een overeenkomstig volume van een andere concentratie). Gebruik steeds pas geopende injectieflacons. De inhoud van één ampul Diclofenac EG wordt aan deze oplossing toegevoegd. Enkel heldere oplossingen dienen gebruikt te worden. Indien kristallen of neerslag worden vastgesteld mag de infusieoplossing niet gebruikt worden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Diclofenac EG 75 mg/3 ml oplossing voor injectie:	BE182366
Diclofenac EG 100 mg zetpillen:	BE182357
Diclofenac EG Retard 75 mg tabletten met verlengde afgifte:	BE210831
Diclofenac EG Retard 100 mg tabletten met verlengde afgifte:	BE210847

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Diclofenac EG 75 mg/3 ml oplossing voor injectie:
Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 april 1997
Datum van laatste verlenging: 18 september 2015

Diclofenac EG 100 mg zetpillen
Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 april 1997
Datum van laatste verlenging: 18 september 2015

Diclofenac EG Retard 75 mg tabletten met verlengde afgifte
Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 maart 2000
Datum van laatste verlenging: 18 september 2015

Diclofenac EG Retard 100 mg tabletten met verlengde afgifte
Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 maart 2000
Datum van laatste verlenging: 18 september 2015

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2026.